

**Table II.** Characteristics of 59 *Guidance for Proper Usage* documents for 50 approved drugs

Variables	N (%)
<b>Approval year for NDA</b>	
Before 2004	25 (42.4)
After 2004	34 (57.6)
<b>Cancer type approved for use</b>	
Solid	15 (25.4)
Haematology	34 (57.6)
Both	10 (17.0)
<b>Drug type</b>	
Cytotoxic	38 (64.4)
Molecular-targeted	18 (30.5)
Hormone	0 (0.0)
Other	3 (5.1)
<b>Injection</b>	
Yes	15 (25.4)
No	44 (74.6)

NDA = new drug approval.

nism of action and publication in one of two time periods, i.e., October 1994 to March 2004 and April 2004 to December 2010, with respect to the contents of the GPU.

## Results

There were 59 GPUs for 50 drugs of the 103 currently approved oncology drugs; characteristics of all drugs with or without GPUs are shown in table I. Some drugs had more than one GPU, because they had different indications. Taking into account all of the 103 oncology drugs, the proportion of drugs distributed with a GPU significantly increased from 35.1% to 82.8% after April 2004.

From table II, which shows the characteristics of the 59 GPUs, it is evident that more than 50% of these were distributed after April 2004. Table III shows the main elements found in the GPU documents and the number of GPUs that contained those items. Most GPUs provided information regarding indication; dosage; safety warnings; contraindications; adverse events; results of registration trials, including postmarketing studies; and a brief summary of the package insert. However, information regarding drug interactions, important points of explanation for patients or tools for patient education was provided in less than half of the GPU documents.

Table IV shows the number of pages per GPU and the median proportion of pages for each major document section. After April 2004, the total number of pages and proportion of pages containing the results of registration trials increased significantly ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively); however, the proportion of pages with drug information significantly decreased ( $p = 0.013$ ). The total number of pages and proportion of pages for both adverse event information and the results of registration trials significantly increased for non-cytotoxic drugs, compared with those for cytotoxic drugs ( $p < 0.01$ ;  $p = 0.025$ ; and  $p = 0.022$ , respectively), while the proportion of pages with drug information significantly decreased ( $p < 0.001$ ). A multivariate regression analysis of total pages, proportion of pages on adverse events, drug information and registration trials was performed; the results are shown in table V. The period after April 2004 and type of drug were significantly correlated with the total number of pages, and all variables were significantly correlated with the proportion of pages on adverse events. The period after April 2004 and the type of drug were both significantly correlated with the proportion of pages on treatment information, and the route of administration was significantly correlated with the proportion of pages on the results of registration trials.

**Table III.** Main contents of *Guidance for Proper Usage* documents

Information	Variable	N (%)
Safety	Expository writing and tutorials for adverse events <sup>a</sup>	54 (91.5)
	Warnings, contraindications, use in specific population, adverse events	49 (83.1)
Drug	Indication and usage, instructions and directions for indication and usage	53 (89.8)
	Dose and schedule	58 (98.3)
	Warnings about drug interactions	25 (42.4)
	Brief labelling	54 (91.5)
Registration trials	Results of registration trials, including postmarketing studies	46 (78.0)
Patient	Essential points for patient information and/or educational material for patients	24 (40.7)

a Detailed expository writing and tutorials for each adverse event including frequency, timing, instructions for dose modification, case presentation, algorithm for diagnosis and supportive care.

**Table IV.** Trends in the length and contents of *Guidance for Proper Usage* documents for oncology drugs according to publication year, drug or tumour type

Information	All [n = 59] <sup>a</sup>		Publication year		p-Value <sup>b</sup>		Drug type			p-Value <sup>b</sup>			Tumour type			p-Value <sup>c</sup>	
	Before 2004 [n = 25] <sup>a</sup>	After 2004 [n = 34] <sup>a</sup>	Before 2004 [n = 25] <sup>a</sup>	After 2004 [n = 34] <sup>a</sup>	Non-molecular- targeted [n = 41] <sup>a</sup>	Molecular-targeted [n = 18] <sup>a</sup>	Non-molecular- targeted [n = 41] <sup>a</sup>	Molecular-targeted [n = 18] <sup>a</sup>	Solid [n = 15] <sup>a</sup>	Haematology [n = 34] <sup>a</sup>	Both [n = 10] <sup>a</sup>	Non-molecular- targeted [n = 41] <sup>a</sup>	Molecular-targeted [n = 18] <sup>a</sup>	Solid [n = 15] <sup>a</sup>	Haematology [n = 34] <sup>a</sup>		Both [n = 10] <sup>a</sup>
Total pages, n	48 (11–98)	59 (15–98)	35 (11–82)	59 (15–98)	42 (11–84)	65 (45.0–98.0)	42 (11–84)	65 (45.0–98.0)	43 (11–86)	55 (17–98)	33.5 (18.0–82.0)	43 (11–86)	55 (17–98)	43 (11–86)	55 (17–98)	33.5 (18.0–82.0)	0.066
Proportion of pages with AE information, %	33.3 (0.0–84.4)	35.4 (0.0–84.4)	35.4 (0.0–84.4)	31.2 (0.0–72.9)	31.3 (0.0–77.2)	36.9 (23.3–84.4)	31.3 (0.0–77.2)	36.9 (23.3–84.4)	35.4 (0.0–77.2)	32.0 (0.0–84.4)	35.1 (0.0–51.4)	35.4 (0.0–77.2)	32.0 (0.0–84.4)	35.4 (0.0–77.2)	32.0 (0.0–84.4)	35.1 (0.0–51.4)	0.824
Proportion of pages with drug information, %	26.0 (6.3–82.7)	30.7 (13.2–82.7)	30.7 (13.2–82.7)	21.6 (6.3–63.2)	31.6 (9.4–82.7)	15.6 (6.3–26.4)	31.6 (9.4–82.7)	15.6 (6.3–26.4)	22.6 (6.3–82.7)	26.4 (6.5–73.3)	27.6 (18.8–62.5)	22.6 (6.3–82.7)	26.4 (6.5–73.3)	22.6 (6.3–82.7)	26.4 (6.5–73.3)	27.6 (18.8–62.5)	0.914
Proportion of pages with results of CTs/PMS, %	10.5 (0.0–58.3)	5.4 (0.0–31.6)	5.4 (0.0–31.6)	16.4 (0.0–58.3)	7.7 (0.0–58.3)	16.4 (0.0–32.8)	7.7 (0.0–58.3)	16.4 (0.0–32.8)	9.4 (0.0–30.2)	15.3 (0.0–58.3)	5.5 (0.0–25.0)	9.4 (0.0–30.2)	15.3 (0.0–58.3)	9.4 (0.0–30.2)	15.3 (0.0–58.3)	5.5 (0.0–25.0)	0.107

a Data in parenthesis are presented in median ranges.

b Wilcoxon rank-sum test.

c Kruskal-Wallis test.

AE = adverse events; CTs = clinical trials; PMS = postmarketing study.

## Discussion

Direct-to-consumer advertising of prescription drugs is generally restricted in Japan. Preparation of GPUs for health-care professionals is not defined or required by the Japanese PAL; the GPU is therefore a type of drug advertisement that is not officially approved by the PMDA prior to distribution or drug approval. Pharmaceutical companies in Japan voluntarily publish GPU documents for half of the oncology drugs available. Although the periods prior to and after 2004 are distinct and not directly comparable, our results indicate that among oncology drugs, the proportion for which a GPU was produced increased significantly after April 2004. In addition, the period after April 2004 and type of drug were significantly associated with both the volume and content of the GPUs. We hypothesize that these temporal trends may be linked to the establishment of the Japanese regulatory agency in 2004. We re-analysed the data using the year 1998 as a cut-off point; however, the results were similar to those obtained with April 2004 as the cut-off point (shown in tables I–V).

The PMDA also publishes review reports evaluating drug efficacy and safety after NDA or sNDA approval. Physicians rarely read these review reports, because the information is reviewed from the regulatory agency's point of view at the time of approval, and does not contain easily accessible information for the practical management of patients. As a result, package inserts are more likely to be read by physicians than are the review reports. Package inserts provide basic information on approved drugs that can readily be consulted when required. However, package inserts are written based on regulatory conventions and mostly provide safety update information.<sup>[5]</sup> Although they are not legally obligated to do so, pharmaceutical companies produce GPUs for oncology drugs as supplementary information to enable physicians to safely prescribe such drugs and manage their patients appropriately.

The oncology drugs generally have a narrow therapeutic window, and treatment-related death is a significant risk. Current cancer treatment has become highly complex due to the growing array of oncology drugs with different modes of action, such as cytotoxic, hormonal and molecular-targeted agents, as well as radionuclear drugs and vaccines. Medical oncologists have a responsibility to use these drugs appropriately and acquire current expert knowledge from medical journals, guidelines, textbooks and society meetings, in order to optimize the benefit-risk balance for patients. However, collated and specialist information on oncology drugs just after approval is limited and not easily obtained by oncologists. In addition, it is worth mentioning that severe adverse events following treatment with oncology drugs are described in postmarketing

**Table V.** Results of multivariate regression analysis

Variable	Baseline	Total pages		Proportion of pages for AE information		Proportion of pages for treatment information		Proportion of pages for results of RTs	
		Coefficient (95% CI)	p-Value	Coefficient (95% CI)	p-Value	Coefficient (95% CI)	p-Value	Coefficient (95% CI)	p-Value
After 2004	Before 2004	0.36 (0.13, 0.60)	0.002	-0.32 (-0.61, -0.03)	0.034	-0.30 (-0.53, -0.06)	0.015	0.86 (0.17, 1.55)	0.015
Non-cytotoxic	Cytotoxic	0.33 (0.14, 0.51)	0.001	0.39 (0.10, 0.68)	0.008	-0.80 (-1.22, -0.38)	<0.001	0.26 (-0.10, 0.62)	0.159
Oral	Injection	0.15 (-0.02, 0.33)	0.088	0.35 (0.06, 0.64)	0.019	-0.14 (-0.45, 0.18)	0.398	-0.74 (-1.27, -0.21)	0.007
Haematological	Solid	0.207 (0.09, 0.41)	0.041	-0.14 (-0.43, 0.15)	0.348	0.01 (-0.24, 0.26)	0.956	0.37 (-0.10, 0.84)	0.12
Both		0.380 (0.02, 0.74)	0.038	-0.07 (0.14, 0.20)	0.765	-0.37 (-0.72, -0.01)	0.042	0.17 (-0.96, 1.30)	0.771

AE= adverse events; CI=confidence interval; RTs=registration trials.

safety reports by pharmaceutical companies and investigators' studies, and toxicity levels of several oncology drugs appear to vary across different ethnicities.<sup>[6,7]</sup> Therefore, continuous provision of supplemental information about oncology drugs, such as that provided in the GPU documents issued by pharmaceutical companies, is important to support oncologists in their care of cancer patients.

In the US, the FDA requires pharmaceutical companies to develop a Risk Evaluation Mitigation Strategy (REMS), whenever the FDA specifies that a drug requires a specific risk-management programme.<sup>[8]</sup> REMS and GPU differ in that pharmaceutical companies voluntarily provide GPUs with information such as indication and dosage, dose modification, adverse events and management, based on the assumption that treatment information needed by physicians in oncology is complex and massive. Specific risk-management efforts similar to REMS, although not required by Japanese PAL, have been performed in Japan and have led to practical restrictions of prescriptions.<sup>[9,10]</sup> Our study did not compare GPU documents with other approaches such as REMS.

The present study revealed the type of information in GPU documents that pharmaceutical companies considered to be complementary and important to expand the basic information within package inserts. However, recent significant changes in content included a reduction in the amount of information about drug administration, including indication, dosage and schedule, while information on the results of pharmaceutical company-sponsored registration trials increased. It is important that safety information include not only the frequency of adverse events but also information for the management of toxicity and provision of supportive care. The present study

was unable to determine exactly what information is needed in a GPU or how often medical oncologists utilized information retrieved from oncology drug GPU documents. Therefore, a further study of oncology drug GPUs is needed to assess how many oncologists actually utilize GPU documents in clinical practice and what type of information in the GPU is typically read by oncologists.

As mentioned in the Introduction, GPUs and interview forms are unique to Japan and are classified as advertising material. Another study is needed to compare information between GPUs and interview forms and to evaluate the effectiveness of these materials for healthcare professionals, patients and their families. In the information technology era, both the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (which represents pharmaceutical companies in Japan) and PMDA should devise ways to provide these materials for all oncology drugs as a comprehensive internet-based resource, with easy access and readily understandable content, to meet the demands of oncologists for reliable and usable information. GPUs are written in Japanese only, so our study is limited in its ability to broadly increase knowledge about GPUs. However, the conceptual basis of the GPU is a key point for the future of drug safety.

## Conclusion

The number and length of GPU publications distributed by pharmaceutical companies in Japan has increased since 2004. Significant changes in content have included a reduction in the amount of information about drug administration and an increase in information on the results of pharmaceutical company-sponsored registration trials. A further study is warranted to evaluate how

often oncologists actually access GPU documents and what type of information could be most useful in medical practice in Japan.

### Acknowledgements

This study was supported by a science research grant (H21-005) from the Ministry of Health, Labour and Welfare (for research on infrastructure development for clinical trials). The funding source had no involvement in the study design, conduct, data collection, management, analysis, interpretation, composition, review, or publication of this work. The following provides a list of contributions for this study by the individual authors:

*Concept of study:* K. Yonemori, Y. Ryushima, A. Hirakawa and Y. Fujiwara. *Provision of study material:* K. Yonemori, Y. Ryushima, M. Saito and H. Yamamoto. *Data collection:* K. Yonemori, Y. Ryushima and M. Saito. *Statistical analyses:* A. Hirakawa. *Data interpretation:* T. Hirata, H. Yamamoto, M. Ando, A. Hirakawa, C. Shimizu, K. Tamura, M. Yunokawa, M. Kodaira, Y. Fujiwara, H. Yamamoto, Y. Ryushima and M. Saito. *Manuscript writing:* K. Yonemori, T. Hirata, H. Yamamoto, M. Ando, Y. Fujiwara, M. Saito and Y. Ryushima. *Manuscript review:* C. Shimizu, K. Tamura, M. Yunokawa, M. Kodaira and H. Yamamoto. *Final manuscript approval:* K. Yonemori, A. Hirakawa, T. Hirata, H. Yamamoto, M. Ando, C. Shimizu, K. Tamura, M. Yunokawa, M. Kodaira, Y. Fujiwara, H. Yamamoto, Y. Ryushima and M. Saito. *Financial and administrative support:* Y. Fujiwara. Masashi Ando has received research funding from Sanofi-Aventis, Wyeth, Novartis and GlaxoSmithKline; Chikako Shimizu has received honoraria from Daiichi Sankyo, Novartis, Chugai, Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis and GlaxoSmithKline; Kenji Tamruahas received honoraria from Bristol Myers Squibb and Chugai and a research grant from Merck Sharp and Dohme. Yasuhiro Fujiwara has received honoraria from Taiho, Sanofi-Aventis, Eli Lilly and Chugai and research funding from Pfizer, GlaxoSmithKline, Chugai, Eisai, Daiichi Sankyo, Taiho, Nihon Kayaku, Amgen, Novartis, Takeda and Astra-Zeneca. The remaining authors have no conflicts of interest to declare that are directly relevant to the content of this study.

This study was presented, in part, at the European Multidisciplinary Cancer Congress (ESMO/ECCO/ESTRO) 2011, in Stockholm, Sweden.

### References

1. Layton MR, Sritanyarat W, Chadbunchachai S, et al. Sources of information for new drugs among physicians in Thailand. *Pharm World Sci* 2007; 29 (6): 619-27
2. Japanese Society of Hospital Pharmacists. Main statement point of interview form in 2008 [in Japanese]. *J Jpn Soc Hosp Pharm* 2009; 45 (1): 37-45
3. Farrell AT, Papadoulis I, Hori A, et al. The advisory process for anticancer drug regulation: a global perspective. *Ann Oncol* 2006; 17 (6): 889-96
4. Pfizer Japan Inc. Guidance for proper usage of sunitinib. [in Japanese; online]. Available from URL: <https://pfizerpro.jp/cs/sv/sunitinib/product/index.html> [Accessed 2012 Mar 3]
5. Shrank W, Avorn J, Rolon C, et al. Effect of content and format of prescription drug labels on readability, understanding, and medication use: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (5): 783-801
6. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177 (12): 1348-57
7. Hotta K, Kiura K, Takigawa N, et al. Comparison of the incidence and pattern of interstitial lung disease during erlotinib and gefitinib treatment in Japanese patients with non-small cell lung cancer: the Okayama Lung Cancer Study Group experience. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 179-84
8. Food and Drug Administration. Risk evaluation mitigation strategy [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucml11350.htm> [Accessed 2012 Jan 20]
9. Fujimoto Pharmaceuticals Corporation. Thalidomide education and risk management system [in Japanese; online]. Available from URL: <http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalido/index.php> [Accessed 2012 Jan 20]
10. Celgene KK. RevMate (lenalidomide) [in Japanese; online]. Available from URL: <http://revmate-japan.jp/index.html> [Accessed 2012 Jan 20]

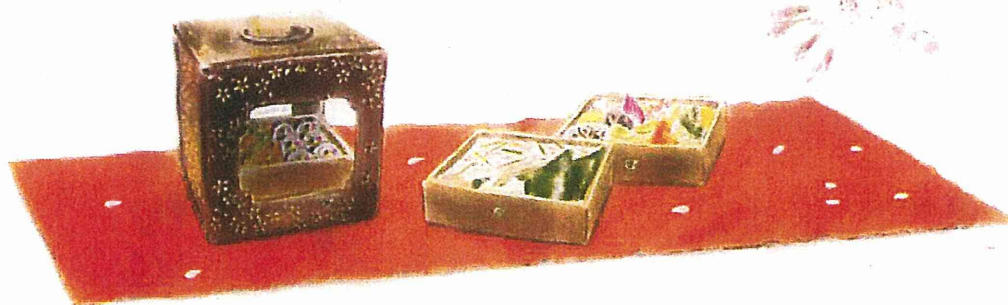
Correspondence: Dr Kan Yonemori, Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 103-0045, Japan. E-mail: [kyonemor@ncc.go.jp](mailto:kyonemor@ncc.go.jp)

is prohibited.

# 月刊基金

4

2012 April



社会保険診療報酬支払基金  
平成24事業年度一般会計事業計画を策定

特集  
1 審査情報提供事例(薬剤)を公表

特集  
2 平成24年度診療報酬改定の概要



# 特別寄稿

## 皆保険制度の維持と未来型医療の実現の調和

—薬事法承認と保険導入の不幸な強直的  
カップリングの呪縛からの解放に向けて—

国立がん研究センター中央病院  
乳腺科・腫瘍内科 科長 兼 副院長（経営担当）

藤原 康弘

臨床研究を進めにくい  
わが国の医療保険制度

個別化医療、テーラーメイド医療、ゲノム医療の時代が間近に迫っていると言われて久しい。筆者の専門領域であ

る乳癌治療分野では個別化医療導入が2000年代に入り急速に進んでいる。しかし、既に個別化医療、ゲノム医療が花開いている米国と異なり、低負担にあるといえる国民皆保険制度下にあるわが国で、このような未来型医療がスムーズに導入できるのか、筆者は疑問を持って

いる。

日本以外の先進国の医療保険制度をみると、将来、より優れた医療を生むためには臨床研究（特に、介入を伴う前向きな研究＝臨床試験）が重要であり、その臨床研究を振興することにも配慮した医療保険制度の設計がなされている。この制度の根幹をなすのがAccess with evidence generation（AEG）という概念である。一方、わが国では、従来から、療養担当規則での規定に代表されるように、研究的診療は好ましくないもの

であるとの考え方が医療保険の専門家や支払側と呼ばれる方々の間には根強いように見える。

AEGという概念は、医療の進化には数々の臨床試験の積み重ねが必要であり、臨床試験から生まれてくる科学的根拠（エビデンスとも呼ばれる）の情報は徐々に増えてくるもの（evidence escalatorと呼ばれることあり）で、新しい医療技術や医薬品への医療保険（公的保険も含め）によるカバーと患者負担の比率は、徐々に増加してくる科学的根

拠の量に応じて決めるべきものであるという概念である。臨床開発の初期段階ではエビデンスの量が少ないため、患者負担あるいは研究費負担（アカデミアからのものもあれば、企業からのものである場合もある）で全額諸経費をカバーし、その後、研究が進展しエビデンス量が増加し、その根拠の確からしさも増えるにしたがって医療保険からの負担を増やし、患者負担・研究費負担を減らすことになる。昨年末、英国ランセット誌で日本の国民皆保険制度の特集が組まれ、改めてわが国の制度の良さがうたわれたところであり、筆者も海外の友人に胸を張れる出来事であったが、将来の医療を支える臨床研究を考慮した医療保険制度、AEGの仕組みが組み込まれてこなかった欠陥への言及が論文著者から無かったことは残念である。

今後、個別化医療の発展を日本で後押しするには当該医療を評価する臨床試験の振興が必須であり、そのためには平成20年度に導入された日本版AEGと呼べる高度医療評価制度（第3項先進医療）と先進医療制度をこれまでに重視する姿勢が大事であると筆者は考える。

### 高額薬剤・医療技術への対応

個別化医療時代、医薬品や医療技術の費用は、これまでとはケタ違いのものに

なると予想される。たとえば、昨年、米国で承認された前立腺癌患者を対象とする癌ワクチンProvenge（患者ごとに細胞を調整する個別化細胞療法）の細胞療法部分だけの価格は一人当たり9万3千ドル（約800万円）であり、国を挙げての大激論ののち、Medicareでの保険償還を昨年7月CMSは認めている。また、EUで一昨年承認された骨肉腫患者を対象とする癌ワクチンMepactは細胞療法法の価格が1万4千ポンド（約1500万円）であり、英国NICEはPatient access scheme（PAS）による値引きを条件にNHSでの保険償還を認める判断を昨年10月に行っている。現在、わが国ではマスコミが首領を取って癌ワクチン療法や再生医療が身近な診療をすぐにでも塗り替えるような喧伝がなされているが、前述した外国の先例を見ても明らかのように、未来型医療は個別化されてはいるが高価なのである。それを財政の破綻しかかっている現行のわが国の国民皆保険制度に導入し続けることは誰の目からみても不可能である。患者負担だけに依存する混合診療の導入は、まさに、このような個別化医療の導入時に、受けられる医療に貧富の差をもたらすことになると思う。高額療養費制度は患者さん個人を守ってくれるが、国民皆保険制度本体の崩壊を招く恐れを



危惧する。全国民に必須の通常の医療については、より負担を充実し強固な基盤にした公的保険でカバーしつつ、高額の未定型医療は、国民の経済力による極端な格差の排除と価格に見合う医療上の効果に関する科学的評価の仕組みを組み込んだ新たな保険制度を検討すべきである。

### 適応外薬問題

欧米ではさまざまな疾患に広く使われている医薬品が、日本では強化した薬事制度のため、一部の疾患にしか使えないという非科学的かつ患者不在の「適応外使用問題」は、抜本的な改革が必要である。がん診療の領域で顕著なことがあるが、欧米では医薬品が日常の保険診療の中で使用できるからといって、規制当局がその適応に対して薬事法（各国で日本の薬事法にあたる法律）に基づく承認をいちいち与えているわけではない。甚で「世界の標準治療が日本でのみ承認されておらず使えない」と喧伝されるが、実は欧米においても当該効能の薬事法上の承認は無いという例には枚挙にいとまがない。当センターの研究者の調査では、米国で保険償還されている抗癌剤の95.1%適応のうちFDAが承認してい

るのは33%に過ぎない。米国では、薬事法の承認は物質として品質を担保することと力点が置かれ、最初に承認した適応以外については、以降のエビデンスの集積を支払側が評価しつつ、償還の可否をダイナミックに判断している。このような薬事法に基づく承認と保険償還を別立てで考えて運用する仕組み（米国のコンベンディアと呼ばれる制度が有名）英国のNHSでも同様の仕組みがある）をわが国でもしつかり整備する必要がある。すなわち、適応外薬については、信頼性の高い臨床試験結果が複数存在している第三者機関（米国では社会保険法の中で当該機関を指定している）が判断した場合、薬事法の承認が無くとも、その使い方は保険適用可能とできる仕組みを整備すべきである。日本でも再審査期間を満了した医薬品については、いわゆる55年通知の規定が適用され、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供検討委員会が「保険診療の中で原則として認め得る適応外薬」の品目リストを数年に一度開示しているが、今後はこの判断根拠の公開を一層進めることにより、科学的信頼性を高める方策を検討すべきである。このため、この制度を再審査期間内の医薬品へも対象を拡充し、保険償還可能とした判断根拠を医薬食品局が所管している「医療上の必要性の高い未承認

薬・適応外薬検討会議」のワーキンググループの出す報告書並し公表すべきだと思ふ。評価は日本医学会加盟の学会に任せれば良い。これにより、適応外使用問題の大半は解決に向かうと思われる。

### コンパニオン診断薬の保険診療への導入を巡る障壁

最後に個別化医療実現のカギを握っている遺伝子診断技術や診断キット（体外診断薬と日本では薬のように呼ばれているが）を巡る問題を紹介したい。投薬や技術実施の可否判断に重要な役割を果たす体外診断薬をCompanion in vitro diagnostic devices（コンパニオン・ダイアグノスティックデバイスあるいはコンパニオン診断薬）と呼ぶ。このコンパニオン診断薬、特に遺伝子診断技術やキットの保険診療上の取扱いが日本では立ち後れている。昨年8月、米国では肺癌と悪性黒色腫の抗癌剤が相次いで承認され、その添付文書の効能・効果欄にFDAが同時に承認したコンパニオン遺伝子診断キットを使用して投薬する旨が記載されている。今後、米国では個別化医療の領域の薬剤（分子標的薬）の承認にあたっては、このような方式が用いられると思われるが、わが国でこれに倣った場合、体外診断薬の薬価収載スケジュールを新薬発売に合わせる措置がまず必要になる。

さらに困った問題なのが、Oncotype Dx（乳癌の術後の抗癌剤治療の要否を判定する遺伝子診断で、既に世界中の日常診療で使われている）のようなキットが存在しない遺伝子診断技術（事実、この診断法にはFDA承認が無く、CLIAという臨床検査機関の検査品質を保証する法律で質の担保されたカリフォルニアにある一か所の検査機関で診断が行われ、保険償還も米国を中心に広く認められている）を国民皆保険制度に組み込む手段を我々が持ち合わせていないことである。日本では一回当たり40万円弱の検査費用を患者が自費診療下で全額負担しているのが現状である。今後、出てくる遺伝子診断キットや手法は高価であり、現行の診療報酬点数では低すぎるため、メーカーは薬事承認・薬価収載をためらう、高価格の製品を公的保険外で使用せざるを得なくなることは不可避である。この他にも遺伝子診断を行う検査機関の認証・評価制度が無いことも将来に向けての懸念である。個別化医療の開花に向けて早急な整備が必要である。

以上みてきたように、個別化医療、ゲノム医療の本格導入を目前にしてわが国の保険医療制度や薬事制度の見直しは待たなしの状況であることを訴えて、稿を終えたい。



## 臨床研究のススメ

16

## 抗がん剤の臨床試験

藤原 康弘 国立がん研究センター 企画戦略局長  
同 中央病院 乳腺・腫瘍内科 科長

抗がん剤の臨床試験の計画と実施、  
成果公表までの流れと種類

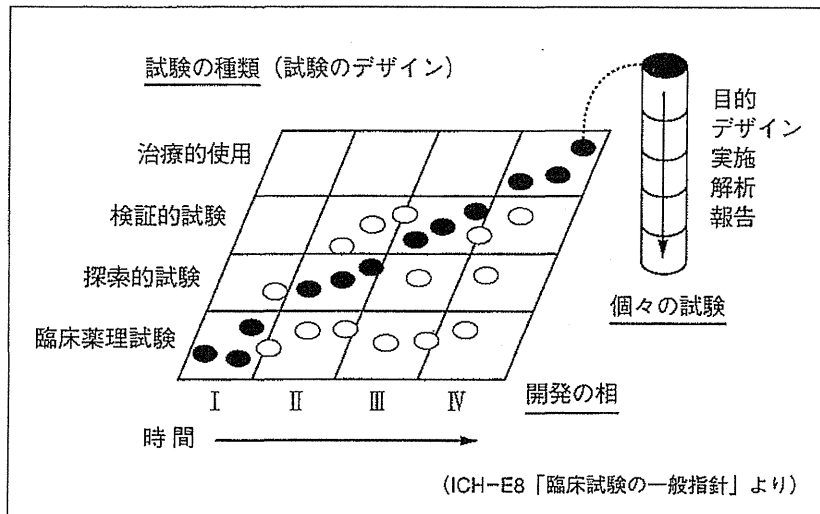
臨床試験は、解決したい臨床的課題を目的として明確にしたうえで、研究計画書（プロトコル）や同意説明文書、収集するデータと収集方法、まとめ方を、生物統計家、データマネージャー（DM）、臨床研究コーディネーター（CRC）と相談しながら作成することから始まる。さらに準備段階では、実施体制〔研究協力者、検査手順や外部委員会（効果・安全性評価委員会、病理中央判定委員会などが抗がん剤の臨床試験、特に第Ⅲ相試験では必要となることが多い）の整備も必要である。準備の最終段階で、UMIN（外国への日本のプレゼンスを示す意味合いから、米国のclinicaltrials.govへの登録も望ましい）への臨床試験登録と倫理審査委員会での審査・承認を経て、実施の段階に移る。実施段階では、インフォームド・コンセント（同意説明文書を用いて試験の意義や試験の持つ利害への理解を踏まえての文書同意）、被験者登録、診療のみならず、発生する有害事象への対応、得られる各種データ（画像診断、臨床検査値）の品質チェック（症例報告書やデータベースに正確にカルテの内容が集積されているかを確認する作業：モニタリングと呼ばれる）をDM、CRCの協力のもとでリアルタイムに行うことが必要である。そして、臨床試験の最終段階は、解析と結果の公表である。つまり収集したデータのクリーニングを行ったうえで解析

を行い、結果の総括をしたうえで学会や学術論文として公表することで、一連の流れは終了する。

臨床試験は目的・実施時期により、臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験、治療的使用と大きく区分される。一方、医薬品の臨床開発は4つの逐次的な相（第Ⅰ相から始まり第Ⅳ相まで）を経て進んでいくと考えると理解しやすいため、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験などと大別されることが多い。しかし、相という概念は一種の記述表現であり、この開発の相と臨床試験の種類との関係は、ICH-E8「臨床試験の一般指針」（平成10年4月21日厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第380号、[http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8\\_98\\_4\\_21.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8_98_4_21.pdf)）の図1で示すように、必ずしも1対1対応しない関係にあると理解すべきである。

抗がん剤の臨床試験は、抗がん剤の製造販売承認取得のために実施される治験のみならず、前述の「治療的使用」に分類される種類の研究者主導の臨床試験（医薬品、医療機器をおのの単独で用いるのみならず、手術や放射線照射、免疫療法とのさまざまな組み合わせがあるので、それを検討する集学的治療の臨床試験）が広範に実施され、エビデンスが積み重なり、診療内容が進化していく。日々の診療は、過去の幾多の治験と臨床試験の積み重ねによって成り立っていることを強く認識しておかねばならない。

図1 開発の相 (phase) と臨床試験の種類 (type)



### 抗がん剤の臨床試験の種類

抗がん剤を用いた臨床試験は、ローマ数字の大文字で I, II, III (IVは製造販売承認後の企業主導の臨床試験を意味すること) の3段階で、開発の相 (「フェーズ」と呼ぶことも多い) が進んでいくと考えると理解しやすい。高血圧や糖尿病の医薬品開発における第 I 相試験では健康成人を対象として行われるのと異なり、抗がん剤の第 I 相試験はがん患者を対象として行われ、主として安全性が 15~30 人程度の規模で検討される。第 II 相試験では安全性に加えて腫瘍縮小効果などの有効性を 100 人未満の規模で検討され、第 III 相試験では延命効果などを中心とした臨床的有用性が 100 から数千人規模で検討される。安全性と腫瘍縮小効果については、世界共通の評価指標が用いられている。安全性に関しては、米国国立がん研究所が作成した Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE (有害事象共通用語規準) v4.0. 日本語訳 JCOG については <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html> を参照] という評価規準に従い、被験薬との因果関係を問わず発生した好ましくないイベントや臨床検査値異常 (「有害事象」と呼ばれる) の内容および重症度が評価される。有害事象のうち、被験薬との因果関係がある、または否定できないものを、副

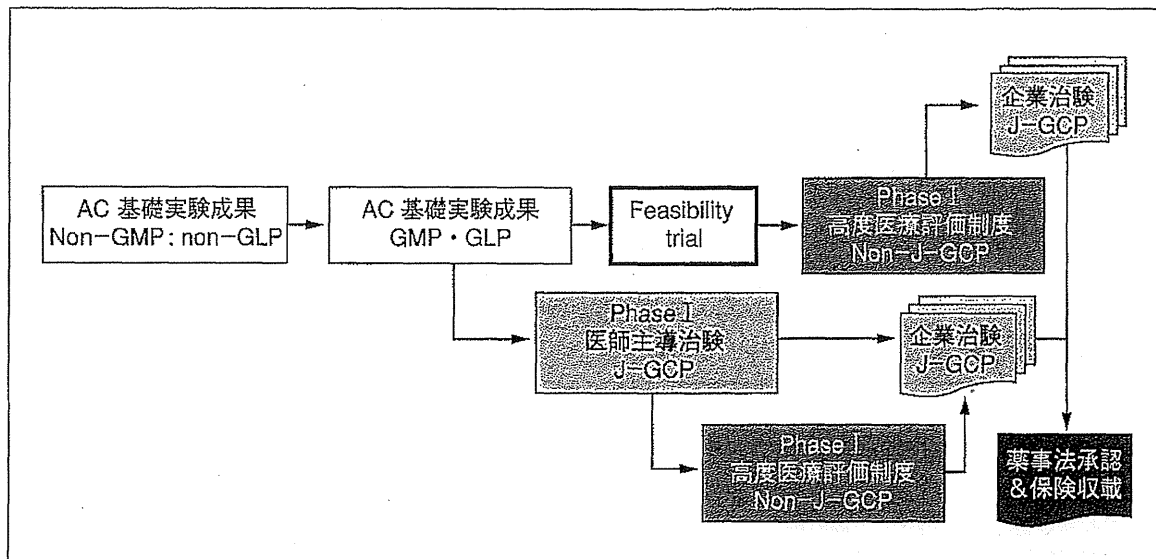
作用 (薬物有害反応) と呼ぶ。有効性については、固形がんの腫瘍縮小効果判定では Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) の使用が一般的である (RECIST 規準や第 III 相試験における各種のエンドポイントの定義は JCOG プロトコルマニュアル v2.2 を参照。 <http://www.jcog.jp/doctor/tool/manual.html>)。一方、白血病などの血液腫瘍においては RECIST 以外の判定規準も用いられ、complete remission (CR) のみを有効とすることがある。

臨床試験では、年齢や臓器機能、全身状態 [ECOG の performance status (PS)] などについて、症例選択基準や除外基準で制限を設けて実施されるため、試験結果を日常診療に応用するに際しては、一般化可能性に注意を払う必要がある。すなわち、全身状態の悪い患者 (PS 3, 4)、高齢者や合併症のある患者、併用薬の多い患者などへの試験結果の応用は慎重になる必要がある。

#### 1. 第 I 相試験

製剤の安定性や品質が担保され、非臨床試験成績 (薬効薬理試験、毒性試験、動物での薬物動態試験など) が終了して初めて、ヒトに試験薬が投与される段階となる。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した試験薬の

図2 アカデミア (AC) 発の基礎研究成果から承認まで一早期開発に焦点を当てて一



安全性を検討するのが第I相試験の主な目的である。抗がん剤の第I相試験では、標準的治療に無効となった、あるいは標準的治療の存在しないがん患者が対象となる。初回投与量は、マウスに対する10%致死量(LD<sub>10</sub>値)の1/10量が一般的に使用される。第I相試験では、薬物動態学的検討(試験薬の体内での吸収、分布、代謝、排泄に関する諸性質)ならびに薬力学的検討(薬物動態パラメーターと毒性出現との関係)を行い、適切な投与量および投与間隔を決めるための参考とする。

## 2. 第II相試験

第II相試験の主たる目的は、特定のがん腫に対する抗腫瘍効果の有無の評価である。第I相試験により決定された用法・用量に従って、対象とするがん腫における臨床的意義のある治療効果[腫瘍縮小効果(RECIST 規準に基づく奏効割合、奏効率とも言う)や生存率の上昇、臨床的意義が公知である腫瘍マーカーの変化、QOLの改善など]と安全性について、比較対照群を置かずに(シングルアームで)評価する。例外的に対照群を置く、ランダム化第II相試験というものもある。試験計画は、治療効果を評価するために適切なデザインで、かつ、科学的

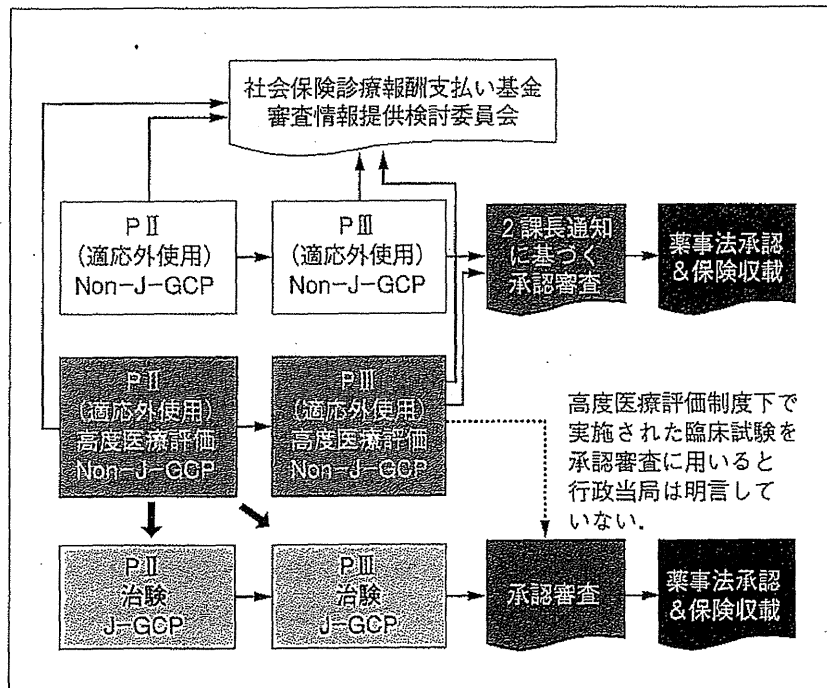
に十分な精度で評価を行うことが可能な症例数となるよう、生物統計学的検討に基づいて立案することが重要である。

## 3. 第III相試験

第III相試験は、その時点で標準と考えられる治療法と新治療法とを比較することで、より優れた治療法を確立するために行われる臨床試験である。通常は2群比較で行われ、被験者は各群にランダムに割り付けられる。主な評価指標(エンドポイント)は、全生存期間(overall survival: OS)、無増悪生存期間(progression free survival: PFS)などである。QOLも評価使用として用いられる場合もあるが、解釈や解析が難しくなることが多く、主要な評価指標とされることは少ない。第II相試験同様、デザイン、症例数や試験期間の設定には生物統計家の参画が必須であり、試験データの品質管理・品質保証を担うデータセンターを設けるとともに、試験の安全かつ倫理的な進捗に、試験実施に直接関与しない第三者の専門家によって構成される効果安全性評価委員会(独立データモニタリング委員会とも呼ばれる)による監視も重要である。



図3 アカデミア (AC) 発の臨床試験成績の承認への利用  
—後期開発に焦点を当てて—



### がん臨床試験の成果の応用と保険診療下での実施における留意点

我が国において未承認の抗がん剤を用いて臨床試験を実施する際には、治験の枠組みで実施することが基本である。一方、適応外の抗がん剤を用いて研究者が主導の臨床試験を実施する場合には、高度医療評価制度を利用すると、混合診療問題を気にすることなく試験を実施できるメリットがある。ただし、高度医療への申請に当たっては、自施設で数例程度の当該抗がん剤を用いた使用経験が要求される。その場合には、保険診療下での実施は原則認められないという点には注意が必要である。

さて、この臨床試験実施者が特に頭を悩ませる国民皆保険制度・保険診療と臨床試験との兼ね合いの問題を考察したい。我が国では、保険診療下で臨床試験（研究的診療）を実施するには評価療養と認定されている必要がある。すなわち、薬事法令に則って行う企業治験、医師主導治験、2008年4月から制度導入された先進医療（第2項）および高度医療〔先進医療（第

3項）] においてのみ研究的診療が可能なのである。日本以外の欧米各国では、診療に係るエビデンスは早期臨床開発研究の段階から種々の臨床試験を経て保険診療となるまで徐々に成熟していくものであり、日本のように薬事承認を境に研究から診療へとスイッチがいきなり入る（保険償還が薬事承認の範囲にすべて可能となる）ことが可能な社会ではない。研究費のみで実施する臨床試験に始まり、健康保険からの支払いの割合を徐々に増やし、患者自己負担の割合を徐々に減らしていく access with evidence generation (AEG) [access with evidence development (AED) と称される場合もある] という概念で医療の進歩を支えようという考え方が、世界共通の認識である。我が国でも、AEG の概念に近い先進医療制度の活用に、今後努めるべきであると筆者は考えており、図2, 3に示すようなフローでの各種臨床試験の薬事承認および保険診療への活用が望ましいと考える。

臨床試験は医療を巡るさまざまな制度〔薬事承認審査、オーファンドラッグ制度、コンパッションエートユース、保険診療、薬価、health

technology assessment (HTA) など] が複雑に絡み合う中で行わねばならないものである。研究者はこれらをよく理解したうえで、臨床試験の計画・実施・成果公表を行うべきであろう。

#### 文 献

- 1) Eisenhauer EA, et al: Phase I cancer clinical trials. A Practical Guide. Oxford University Press, New York, 2006.
- 2) 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて (平成 22 年 6 月 4 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 0604 第 1 号).  
[http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9\\_10\\_6\\_4.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9_10_6_4.pdf)
- 3) 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」について (平成 24 年 4 月 2 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 0402 第 1 号. 同日の事務連絡で質疑応答集 (Q & A) も参照のこと).  
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T120406I0010.pdf>
- 4) 福田治彦, 他 訳: 米国 SWOG に学ぶ がん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして 第 2 版. 医学書院, 東京, 2004.
- 5) 藤原康弘: 特別発言: 日本における医薬品開発と国民皆保険制度とのかかわり合いの抜本的見直し私案. 腫瘍内科 7 (1): 125-130, 2011.

シンポジウム1 ● 臨床試験「がんに対する医師主導臨床試験の現状と展望」

## JCOG (Japan Clinical Oncology Group) の現状と課題

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター, JCOG データセンター  
福田 治彦

### JCOG の現状

JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ) は、平成 23 年度現在、国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-16~23-A-22 の 7 つの研究班を中心とする多施設共同臨床研究グループであり、厚生労働科学研究費がん臨床研究事業の 28 研究班等も含めて計 37 の研究班の集合体である。研究実施主体である 15 の専門領域別グループに所属する約 550 (診療科) の参加施設 (病院単位では約 180 病院) の研究者集団と、中央支援機構であるデータセンターと運営事務局、監視・管理機構である各種委員会からなる (図 1)。平成 24 年度から皮膚腫瘍グループを新設し、白血病と小児がんを除くすべての成人固形がんに対する多施設共同臨床試験の実施が可能となる。実施試験数は、患者登録中が約 35、追跡中が 20 強、準備中が 10 強で、年間患者登録総数は約 2,700 である。グループ別では、胃がんグループ 789、大腸がんグループ 587 の 2 グループで約半数を占め、以下、肺がん外科グループ、放射線治療グループと続く。

データセンターと運営事務局は、国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターの 5 名のスタッフと、国立がん研究センターとの業務委託契約に基づく特定非営利活動法人がん臨床研究機構 (NPO-CORE: Clinical Oncology Research and Education) のスタッフ 35 名の計 40 名が担っている。データセンターはデータマネージメント部門、統計部門、システム部門、データセンター長室からなり、

運営事務局は研究支援部門と品質保証部門からなる (図 2)。

JCOG 臨床試験のプロセスと委員会機能の関係を図 3 に示す。まず、各グループが作成する「(プロトコール) コンセプト」がプロトコール審査委員会 (PRC) での予備検討を経て運営委員会で採択されるとプロトコール作成が許可される。「(フル) プロトコール」は研究支援部門のプロトコールコーディネーター/プロトコールマネージャーが研究事務局を支援して作成され、PRC の審査承認を経て完成し、各施設の倫理審査委員会の承認を得て患者登録が開始される。患者登録中は年 2 回データセンターが作成する「モニタリングレポート」を介して中央モニタリングがなされ、プロトコールに従って作成される中間解析レポート、プロトコール改訂、有害事象報告は効果・安全性評価委員会 (DSMC) により審査がなされ、科学性、倫理性が担保される。並行して、監査委員会による施設訪問監査、放射線治療委員会による放射線治療の品質管理、病理委員会による病理中央診断支援、画像委員会による効果の中央判定支援等を通じて品質管理と品質保証がなされる。

### 体制整備の経緯

JCOG におけるこうした研究支援・管理の仕組みは一朝一夕にできたものではなく、20 数年かけて構築されてきた。以下、3 つの時期に分けて体制整備の経緯を概説する。

Where Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Has Been and Where JCOG Is Going.

Haruhiko Fukuda: JCOG Data Center, Multi-institutional Clinical Trial Support Center, National Cancer Center



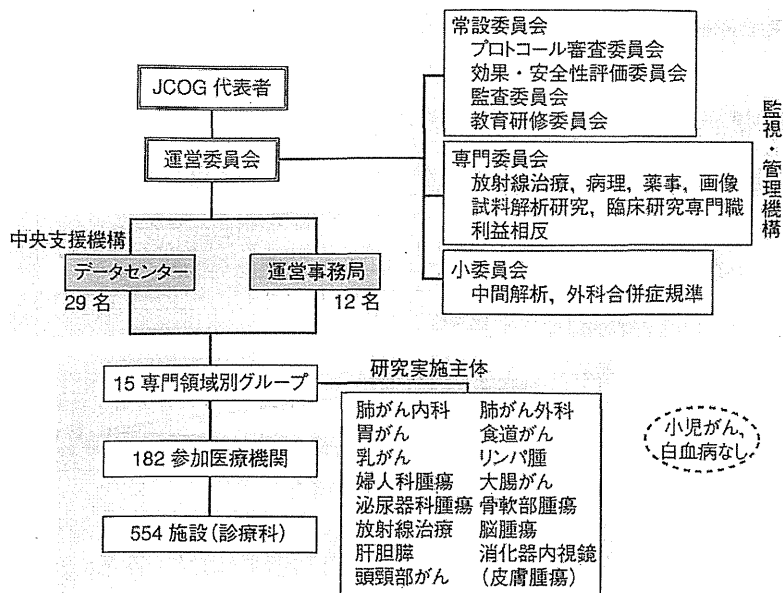


図 1 JCOG の機構

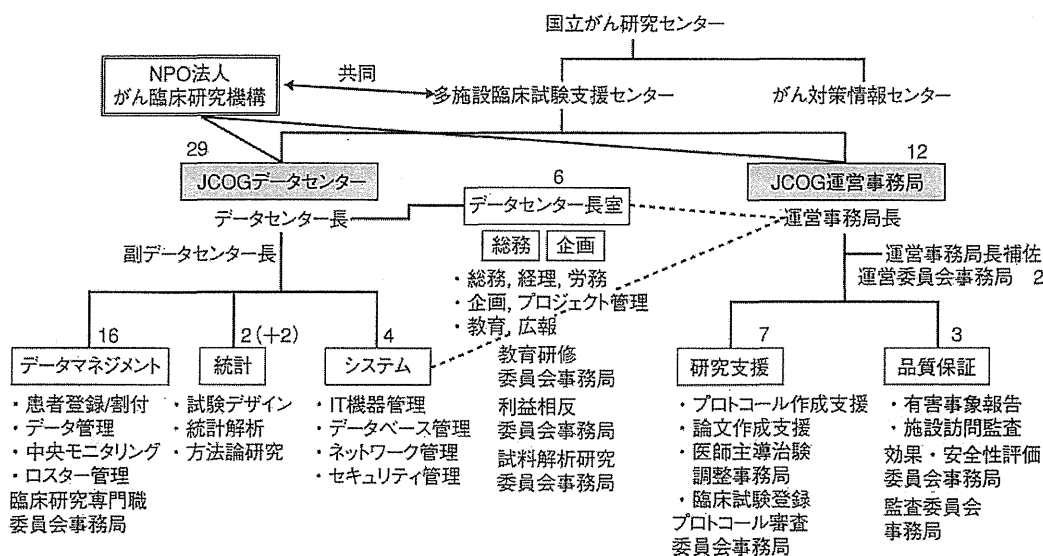


図 2 JCOG 中央支援機構

1) 黎明期 (1985~1995)

1985年にPRCの前身である臨床試験審査委員会と効果・安全性評価委員会が「固形がんの集学的治療の研究」班(下山班)の中に作られ、異なる領域の専門家が相互に審査し合う相互審査(peer review)の体制が始まった。欧米のCooperative Groupにならった組織化を企図して、1990年に下山班による研究組織をJCOGと命名した。1991年には

国立がんセンター中央病院内にJCOG統計センターを設置し、試験データの一元管理と中央患者登録を開始した。1995年から1996年まで、JCOG統計センターは千葉県柏市の国立がんセンター研究所支所(臨床疫学部)に移転していた。

2) 草創期 (1996~2005)

1996年、JCOG統計センターが築地の国立がんセンター研究所(がん情報研究部)に再移転した時か

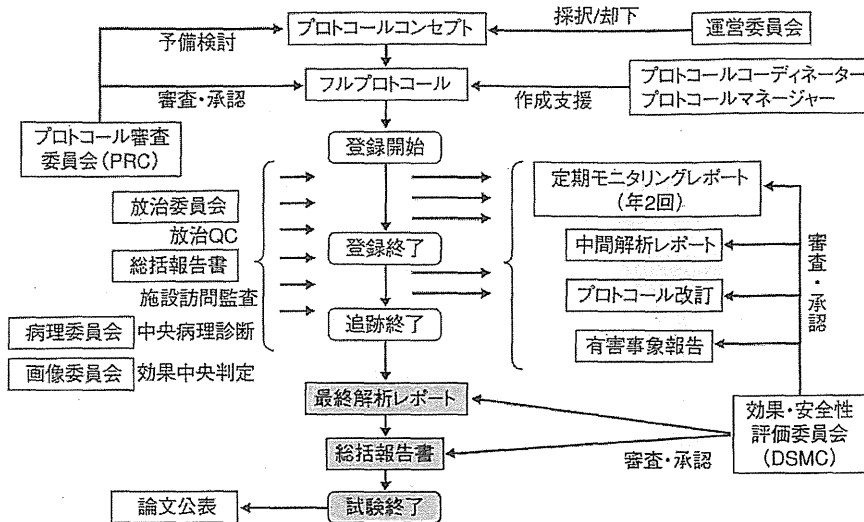


図 3 JCOG 臨床試験のプロセスと委員会の役割

ら筆者が実務管理を命ぜられ、今日に至る体制整備が始まった。未回収の case report form (CRF) の督促やデータの未記入、不明点、不整合についての施設への問い合わせを含む系統的なデータクリーニングや、モニタリングレポートに不適格例やプロトコル逸脱、重篤な有害事象を掲載することで、臨床的な問題点を研究者にフィードバックする品質管理を本格的に開始した。再移転時の常駐スタッフは筆者、リサーチレジデント 1 名、研究費雇用 2 名の計 4 名のみであり、徐々に研究費雇用のスタッフを増やしていった。1997 年にプロトコルコンセプトの審査・採択を開始し、データマネジメントの重要性の認識を広める意図で 1998 年には「JCOG データセンター」と改称した。2001 年には監査委員会による施設訪問監査と放射線治療委員会による放射線治療の品質管理が開始された。2005 年ころにはデータセンターの機能や委員会の審査体制はおおむね今日の形態になった。

### 3) 成熟期 (2005~今日)

試験の質 (科学性, 倫理性) を担保する仕組みはひと通り整い、次はスピードと機能拡張が課題となった。2005 年に臨床試験審査委員会と PRC 小委員会を統合して今日の形の PRC とし、若手研究者の育成も企図してプロトコルコンセプトの予備審査を PRC が担うこととした。2006 年、国立がんセンターにがん対策情報センターが設置され、JCOG

データセンターはがん対策情報センター臨床試験・診療支援部の本務となった。同時期に設立した NPO-CORE が日本公定書協会との連携を継承し、そのタイミングで部門の再編成を行いデータセンターと運営事務局に改組した。それまでのプロトコル作成支援に加えて PRC 提出前のコンセプト事前相談をデータセンターが受けるようにするとともに、説明文書の作成支援も開始した。2007 年に JCOG 初の医師主導治験である JCOG0604 と JCOG 初の国際共同試験である JCOG0705 が開始され、2008 年には JCOG 初の国内インターグループ研究である WJOG との JCOG0803/WJOG4307L が始まった。2008 年には部門横断的に標準化が不十分な点を洗い出して改めて標準化の強化を図る「標準化プロジェクト」と、プロトコル作成における遅い要因を分析して迅速化を図る「プロトコル作成迅速化プロジェクト」を立ち上げ、プロトコルマネージャーによる進捗管理と進捗状況の“見える化”, ロードマップの提示, モジュール化による作業の並列化を行った。これらによりコンセプト承認からプロトコル承認まで半年を切る試験も出てきた。

### 今後の課題

今後の課題としては、試験ごとの支援にとどまらない試験単位を超えた価値の創出の支援が挙げられる。ここ数年、第Ⅲ相試験が次々と完遂したため、

それらの附随研究やデータの二次利用, 統合解析等, 試験終了後の支援業務が増えており, こうした支援業務の効率化も図る必要が出てきている。プロジェクトとしては, ようやく準備が整いつつある JCOG バイオバンクの稼働と安定運用が挙げられる。また, 適応拡大を目的とする試験の支援も大きな課題であり, 高度医療評価制度下で実施する JCOG 試験 2 つ

を現在準備中であり, これらを通じて支援業務の標準化と効率化を実現し, 適応拡大につながる社会的貢献度の大きい試験を多数実施していけるようにしなければならないと考えている。

なお, 本稿の内容は, 独立行政法人 国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-16 (主任研究者: 福田治彦) に基づく研究成果によるものである。



特集

進行非小細胞肺癌の薬物治療における「維持療法」をどう考えるのか

# 維持療法に関する臨床試験 の結果を解釈するうえで 見抜くべきポイント

山中竹春

日本胸部臨床  
第71巻10号別刷  
克誠堂出版株式会社

# 維持療法に関する臨床試験の結果を解釈するうえで見抜くべきポイント

山中竹春\*

## Summary

肺癌の80%以上を占める非小細胞肺癌では診断時にその2/3以上が切除不能な進行期にあり、プラチナ製剤を含む併用療法が標準的な初回治療として行われている。近年は進行期非小細胞肺癌に対する治療戦略として維持療法が注目を集めており、これまでに実施された複数の第Ⅲ相試験の結果が吟味されるようになってきている。本稿では維持療法の臨床試験の結果を解釈するうえで重要になるポイントについて述べてみたい。

**Key words** ▶ 継続維持療法, 切替維持療法, ランダム化臨床試験, 非小細胞肺癌 / continuation maintenance therapy, switch maintenance therapy, randomized clinical trials, non-small cell lung cancer

## 維持療法とは

非小細胞肺癌における維持療法とは、初回化学療法で完全奏効 (complete response : CR), 部分奏効 (partial response : PR), 病勢安定 (stable disease : SD) のいずれかが認められた患者を対象に、言い換えれば、病勢進行 (progressive disease : PD) が認められなかった患者を対象として、初回化学療法に引き続いて行われる薬物療法のことを指す。維持療法は許容できない毒性が見られない限り、PDを認めるまで継続されることが一般的である。過去には maintenance therapy/sequential therapy/consolidation therapy などさまざまな用語が用いられたが、2009年7月

に米国食品医薬品局 (U. S. Food and Drug Administration : FDA) がベメトレキセドに対して維持療法の適応追加を承認して以来整理がなされ、現在は maintenance therapy という用語で落ち着いている。維持療法の前に実施される初回のプラチナ併用化学療法は導入化学療法 (induction therapy) という位置づけになる。維持療法の第Ⅲ相試験では導入化学療法の前に1次登録を行い、規定数 (4サイクルが多い) の導入化学療法を施行後、2次登録を行ってランダム化する、という実施手順が多い。

維持療法は、導入化学療法の薬剤と交差耐性をもたない別の薬剤を導入化学療法の終了後に使用する切替維持療法 (switch maintenance) と、導入化学療法で用いられた薬剤の

\* 国立がん研究センター東病院臨床開発センター生物統計学 (〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1)

一部を導入化学療法の終了後も継続する継続維持療法 (continuation maintenance) とに分類される。以下では、切替維持療法と継続維持療法に分けて、これまでの臨床試験の結果を整理する。

## 切替維持療法

切替維持療法に関する代表的な第Ⅲ相試験を表1に示す。過去の切替維持療法の検証試験において、無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) のほか全生存期間 (overall survival : OS) についても優越性を示したのは SATURN 試験および JMEN 試験のみである。SATURN 試験<sup>1)</sup>では、1次登録された症例のうち4サイクルの導入化学療法後に2次登録してランダム化に進んだのは45%に留まった。SATURN 試験だけに限らないが、維持療法の試験において日常臨床で行われている最大6サイクルではなく、4サイクルと設定しているのは主に症例集積の点を考慮してのことと思われる。SATURN 試験では2群計900例近くを2次登録するために約2,000例に及ぶ1次登録が行われたが、最大6サイクルとするとさらなる1次登録数が必要になってしまうため、この点はやむを得ないであろう。ただし、4サイクル施行後と最大6サイクル施行後では対象が異なってくる可能性がある。たとえば、JMEN 試験<sup>2)</sup>では(1次登録なしで)4サイクルの導入化学療法後に登録が行われ、登録例の90%近くがランダム化されているが、これは見方を変えれば、全身状態 (performance status : PS) 悪化などの理由により、短期間に約10%の割合がランダム化に進めなかったということを表

す。4サイクル施行後の集団と最大6サイクル施行後の集団を比較した場合、脱落数は当然異なってくるため、集団として均質ではなく、したがって、維持療法のインパクトも変わってくる可能性があることには注意が必要である。

SATURN 試験や JMEN 試験で示された OS 延長という結果を解釈する場合には、プラセボ群における後治療に着目する必要がある。プラセボ群の後治療の実施状況を見ると、SATURN 試験においてエルロチニブ (erlotinib : ERLO) を含む EGFR-TKI が投与されたのは21%、JMEN 試験においてペメトレキセド (pemetrexed : PEM) が投与されたのは18%に留まっている。すなわち、2次以降の治療ラインで OS 延長に寄与することが証明済みの薬剤がプラセボ群ではあまり使用されていなかったことになる。初回化学療法に抵抗後の2次治療例を対象とした BR.21 試験において、ERLO はプラセボに比べて OS を有意に延長することが示されている<sup>3)</sup>。また、BR.21 試験ではプラセボ群における増悪後の ERLO 投与はあまり行われていない(7.4%)。したがって、「SATURN 試験は、BR.21 試験の結果を“early second-line”の状況で再現しただけではないのか」という疑問が生じてくる。JMEN 試験についても同様である。

一般に切替維持療法の目的は、2次治療薬として有用な薬剤を早めに投与することにより、初回化学療法後の増悪時に PS 悪化などの理由で2次治療を受けられない患者に対し、その治療機会を積極的に増やすことにある。すなわち、切替維持療法は本質的に“early second-line”の治療法である。この点を考え